Aus der I. Inneren Abteilung des Städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhauses Berlin-Schöneberg
Dirig. Arzt: Professor Dr.med. K.H. P f e f f e r

UNTERSUCHUNGEN ZUR ZENTRALEN STIMULATION DES ALDOSTERON

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1962

vorgelegt von

Jutta Dugge
aus Wittenburg/Mecklbg.

Druck:

Ernst - Reuter - Gesellschaft
der Förderer und Freunde der Freien Universität e.V.

Dissertations - Druckstelle

Berlin-Dahlem, Garystr. 45, Tel.: 76 52 61, App. 668

Aus der I. Inneren Abteilung des Städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhauses Berlin-Schöneberg
Dirig. Arzt: Professor Dr.med. K.H. P f e f f e r

UNTERSUCHUNGEN
ZUR
ZENTRALEN STIMULATION DES ALDOSTERON

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jutta Dugge
aus Wittenburg/Mecklbg.

Dekan: Professor Dr.med., Dr.med.dent. Ewald H a r n d t

Referent: Professor Dr.med. K.H. P f e f f e r

Korreferent: Professor Dr.med., Dr.rer.nat. E. S C H Ü T T E

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 26. Juli 1962

Aldosteron (A) ist das wirksamste zur Zeit bekannte Mineralocorticoid. Als "Salz-Wasser-Hormon" seit langem postuliert, als "natrium-retinierender Faktor" im Harn nephrotischer und herzkranker Patienten beschrieben (14), gelang 1954 seine chemische Identifizierung (87).
Die bis dahin als "Elektrocortin" bezeichnete Substanz erwies sich als ein Aldocorticosteron, das sich nur durch eine Aldehydgruppe am C_{18} von Corticosteron unterscheidet.

Angriffspunkt dieses Hormons sind alle minerale-eliminierenden Grenzflächen des Organismus: Colonschleimhaut, Speichel- und Schweissdrüsen sowie das Tubulusepithel der Niere. A hemmt die Natriumausscheidung und fördert die des Kaliums (42,52,83). Im distalen Tubulusabschnitt der Niere steigert es die fakultative Natriumrückresorption aus dem Primärharn im Austausch gegen Kalium- und Wasserstoff-Ionen (3,61,78) und hat dabei einen 25 mal stärkeren natriumretinierenden Effekt als sein chemischer Vorläufer Cortexon (2o,39).

Eine Reihe extrarenaler Wirkungen des A sind in den letzten Jahren beschrieben worden (28,38), auf die hier nicht näher eingegangen werden kann. -

Die Tagesproduktion beträgt beim Menschen unter normalen Elektrolytbedingungen bis zu 2oo γ (2), davon erscheinen 1-8 γ im Harn (47), der übrige Teil wird zu Zwischenprodukten abgebaut (2).

Bildungsort des A sind, wie in vitro sicher nachgewiesen werden konnte, die subkapsulären Schichten der NNR (32, 33).
Die Entstehung eines mineralotropen Corticosteroids in der Zona glomerulosa vermutete schon SWANN 194o. Der Tod adrenalektomierter Tiere infolge Elektrolytstörungen musste auf den Verlust dieser Region bezogen werden. Von den glucocorticoid- und androgenbildenden Schichten unterschied sie sich durch die scheinbar fehlende hypophysäre Beeinflussbarkeit. Während Hypophysektomie zu deut-

licher Atrophie der Zona fasciculata bzw. reticularis führten, blieb sie unverändert (13,34,44,93). Demgegenüber liessen sich durch Natriumbeschränkung in der Kost eine Hyperaktivität und Breitenzunahme (18,34,4o, 51,84), durch prolongierte Cortexonbehandlung Inaktivität und Verschmälerung histologisch nachweisen (9,35).

Der sehr komplizierte Regulationsmechanismus ist bis heute erst teilweise bekannt. Während einerseits die Hormonproduktion der Zona glomerulosa weitgehend autonom zu erfolgen schien, waren andererseits zusätzliche zentrale, fördernde und hemmende Einflüsse nachweisbar.

Ausgehend von den Beobachtungen LUETSCHER's, dass Beschränkung des Natrium- bzw. Kochsalzgehaltes in der Nahrung einen Anstieg, Überschuss dagegen Verminderung des "natrium-retinierenden Faktors " zur Folge haben (57,59, 6o) und diese inverse Relation von zahlreichen Nachuntersuchern bestätigt werden konnte (4,6,18,24,27,33,53,67,68, 89,94,98), galt Natriummangel des Organismus als adaequater Reiz für die A-Sekretion.
Jedoch liess sich auch durch Änderungen der Kalium-Zufuhr die A-Produktion variieren: Kalium-Verarmung erniedrigte, Kalium-Überschuss erhöhte die Hormonbildung (3,6,43,49,5o, 89). In vitro und am isolierten Kalbsnebennierenpräparat war dagegen nur dann ein signifikanter Anstieg zu erzielen, wenn bei Erhöhung des Kaliumgehaltes im Inkubationsmedium oder der Perfusionslösung gleichzeitig die Natriumkonzentration verringert wurde (32,82). Untersuchungen beim Menschen nach Kalium-Belastung führten nicht zu gleichlautenden Ergebnissen: so konnte THORN selbst bei gleichzeitiger Natriumbeschränkung keine deutliche A-Erhöhung feststellen (94), LIDDLE sah sie nur dann, wenn Änderungen der Serum-Natrium-Konzentration parallel gingen (53) und MULLER nur bei zusätzlichen Änderungen des intravaskulären Volumens (19,72).

Dass neben Änderungen im Elektrolythaushalt auch Schwankungen des extracellulären Flüssigkeitsvolumens einen

entscheidenden Einfluss auf die A-Produktion ausüben, konnte BARTTER überzeugend nachweisen. Durch Expansion und Anfüllung des extracellulären Flüssigkeitsraumes bei durch Pitressin verhinderter Diurese liess sich trotz Hyponatriaemie ein deutlicher Abfall der Hormonproduktion erzielen (3,4,6,53,66,7o). Umgekehrt trat bei Dehydrationszuständen trotz Hypernatriaemie ein A-Anstieg auf, wie an Patienten mit Diabetes insipidus nach Fortfall der Pitressin-Therapie (6,94) oder nach Flüssigkeitsverlusten durch Schwitzen (7o) oder Aderlass (3,5,6) beobachtet werden konnte.

Auf welchem Wege die beschriebenen Veränderungen die hormonproduzierende Glomerulosazelle erreichen, ist noch ungeklärt. Eine Reihe von Versuchen sprechen für die Existenz von Volumenrezeptoren, die bei Reizung eine Änderung der A-Sekretion hervorrufen und die je nach Sekretions-Anstieg oder -Abfall verschieden lokalisiert sind.

So zeigte die Unterbindung der A.carotis comm. oder der V.cava inf. regelmässig innerhalb kurzer Zeit einen deutlichen A-Anstieg (6,1o,11), der nach Durchtrennung der die Carotissinus umgebenden Nervenäste (6) oder Denervierung der Abgangsstelle der A.thyreoidea aus der A.carotis comm.(7) nicht mehr auszulösen war.

Demgegenüber kam es bei Dehnung des rechten Vorhofes oder des rechten Herzohres (1,24) zu einer deutlichen Verminderung der A-Sekretion, die nach Durchtrennung der umgebenden Vagusnerven ausblieb (24). Während der durch Cava- oder Carotis-Unterbindung ausgelöste A-Anstieg auch nach Vagektomie noch erfolgte, so trat die nach Lösung der Ligatur zu erwartende Rückkehr zum Ausgangswert danach nicht mehr ein (24).

Ob tatsächlich die Erniedrigung der Pulsdruckamplitude innerhalb der A.carotis comm. den auslösenden Reiz für eine nachfolgende A-Erhöhung darstellt, wie BARTTER annimmt (6,7,29,73), ist noch ungeklärt.

Möglicherweise bilden also Rezeptoren im Carotissinusgebiet und im rechten Vorhof oder Herzohr mit ihren Sinus- und Vagusfasern den afferenten Teil eines "A-Regulationskreises", der in ein kontrollierendes oder steuerndes Zentrum einmündet.

Eine zentrale Kontrolle des Elektrolyt-Gleichgewichtes im Organismus ist phylogenetisch sehr alt. SMITH vermutet, dass noch vor Ausbildung des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems in einem Teil des Neuralrohres ein "Urhormon X" gebildet wurde, das durch Förderung der tubulären Reabsorption auf die Niere direkt einwirkte (9o).
Auch sind Elektrolytstörungen infolge cerebraler Läsionen beschrieben worden: bei hypothalamuslädierten Ratten kam es zu einer Erhöhung des Serum-Natrium-Spiegels (92), zu einem Anstieg der renalen Natriumchlorid-Exkretion bei Hunden nach bipolarer Reizung des Bodens des IV.Ventrikels (97) und zu Hypernatriaemie bei 63 Kranken mit den verschiedensten cerebralen Affektionen (85).

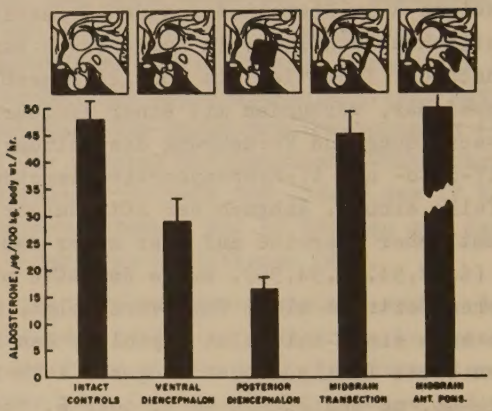
Nachdem es in den letzten Jahren möglich wurde, den A-Spiegel im Blut quantitativ zu bestimmen, interessierten hinsichtlich der Frage seiner zentralen Stimulierung im besonderen Masse zwei Gebiete: die Hypophyse und das Diencephalon.

Während die aktivierende Funktion des HVL für die Glucocorticoide und Androgene seit langem bekannt ist, war sein Einfluss auf die Bildung der Mineralocorticoide bislang umstritten.
Entfernung der Hypophyse im Tierversuch zeigte zwar einen Abfall der A-Sekretion auf 66% des Normwertes (22), jedoch traten selbst bei einer Reduzierung auf 42% und gleichzeitigen Störungen des Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechsels keine Veränderungen des Elektrolythaushaltes ein (81).
Wurde hypophysenlosen Tieren isoliertes HVL-Hormon (ACTH) verabreicht, so kam es entweder zu einem leichten Anstieg (21) oder zur Normalisierung der verminderten A-Produktion (88,89). Bei Hunden mit experimentell erzeugtem sekundären Hyperaldosteronismus, die nach Hypophysektomie einen besonders starken A-Abfall aufwiesen, konnte dieser durch ACTH-Applikation verhindert werden (12).
Durch Hypophysektomie beim Menschen oder Hypopituitarismus liess sich die A-Sekretion nicht signifikant vermindern

(54,58,6o,95), aber ein Anstieg unter natriumbeschränkter Diät konnte ausbleiben oder langsamer als beim Normalen erfolgen (54,94).
Nach Verabreichung von ACTH beim Menschen mit intakter Hypophyse zeigte A in übereinstimmenden Ergebnissen ein charakteristisches Verhalten: im Kurzversuch war schon 6 Stunden nach der Injektion ein Anstieg gegenüber den Vorwerten nachweisbar, verbunden mit einer Erniedrigung der Natrium-Ausscheidung und Vermehrung des Kaliumgehaltes im Urin. Die 17-Keto- und 17-Hydroxycorticosteroide (17-OHCS) waren ebenfalls erhöht. Abbruch der ACTH-Zufuhr löste das Absinken sämtlicher Steroide auf oder unter das Vorwertniveau aus (6,17,54,69,94,95). Wurde das ACTH aber über einen längeren Zeitraum als 5 Tage verabfolgt, so sank die A-Sekretion nach einem initialen Gipfel in den beiden ersten Tagen trotz fortlaufender exogener ACTH-Zufuhr stufenförmig ab, um spätestens am 5. oder 6. Tag unter das Ausgangsniveau abzufallen, begleitet von ansteigender Natrium-Ausscheidung. Die 17-Ketosteroide und 17-OHCS stiegen weniger rapide an, blieben aber konstant erhöht während der ganzen Dauer der Hormonzufuhr (3,6,8,54,95).
Unter natriumbeschränkter Diät liess sich nach ACTH-Gaben ein besonders deutlicher A-Anstieg erzielen, der die Vergleichswerte bei normaler Kost bei weitem überragte. Trotz Natriumverarmung des Organismus fiel unter prolongierter ACTH-Applikation der A-Spiegel nach einem Anstieg in den ersten 4 Tagen im Gegensatz zu den übrigen Corticoiden stufenförmig bis unter das Ausgangsniveau ab (3,6,8,52,67, 69). Unter einem natriumarmen Kostschema alternierend verabreichtes ACTH führte jedesmal zu einem adaequaten A-Anstieg (53).

Weitere, die A-Sekretion beeinflussende zentrale Faktoren konnte FARRELL durch Tierversuche im Diencephalon nachweisen. Isolierte Zerstörung des Zentralen Höhlengrau, der Commissura post. oder des Corpus pineale führten bei erhaltener Hypophyse zu einem Rückgang auf 1/4 der Normal-

sekretion (24,27,75,76).



Die Wirkung von Stammhirnläsionen auf die A-Sekretion bei der Katze.
(N. FARRELL,G. Rec.Progr.Horm.Res.15,275,1959)

Infusionen von Extrakten dieser Gebiete steigerten bei decerebrierten Tieren die A-Produktion, teilweise zugleich die des Cortisols. Den stärksten Effekt auf die selektive A-Sekretion hatten rohe, acetonlösliche Extrakte des Corpus pineale, die die auf 1/4 reduzierte Hormonbildung auf normales Niveau erhöhte ohne die Cortisol-Ausschüttung signifikant zu beeinflussen (24,25,26).

FARRELL vermutet in dieser acetonlöslichen Lipidfraktion einen "tropen", die Glomerulosazelle isoliert stimulierenden Faktor ("Adrenoglomerulotropin"), der zusammen mit einer ebenfalls aus dem Corpus pineale gewonnenen Hemmfraktion ("Fraktion I") die A-Sekretion humoral steuert. Die Hemmfraktion reduzierte an intakten Tieren die

A-Produktion um die Hälfte, die des Cortisol um ca. 1/3 (37). Pinealektomie verminderte nur 4 Stunden post operationem die A-Sekretion signifikant (27). Weder auf die Morphologie der Zona glomerulosa noch auf die Urin-Kalium-Ausscheidung hatte der Eingriff einen Einfluss (lol).

Eigene Untersuchungen

Aus den geschilderten Experimenten geht hervor, dass eine zentrale Stimulation des A sich bisher nicht mit Sicherheit beweisen liess. Beobachtungen über Veränderungen der A-Sekretion nach Beeinträchtigung des Diencephalon beim Menschen stehen noch aus.

Um Klarheit zu gewinnen über bestimmte Prinzipien biologischer Reaktionsweisen bedienen sich Klinik und Forschung des Modellversuches, um mit seiner Hilfe unbekannte Mechanismen aufzudecken. Ein solches Modellexperiment ist auch Grundlage der vorliegenden Arbeit.Es soll versucht werden, durch Verabreichung zentral-wirksamer Substanzen eine Beeinflussung der A-Sekretion zu erzielen, um damit den strittigen Fragen ihres Regulationsmechanismus einen Schritt näher zu kommen.

Von den sogenannten "echten" Pyretica ist ihr diencephaler Angriffspunkt bekannt. Hauptvertreter dieser Gruppe sind die bakteriellen Pyrogene. Chemisch handelt es sich dabei um Lipopolysaccharide, die als Teilprodukte der Endotoxine gramnegativer Bakterien entstehen. Die pyrogene Wirkung dieser Stoffe beruht auf dem Lipoidanteil und dessen feinmolekularer Verteilung, welche durch Bindung an die lyophile Polysaccharid-Komponente gewährleistet ist. Dieser stark zellaffine exogene Reizstoff führt nach parenteraler Applikation als Folge proteolytischer Prozesse zur Entstehung von "endogenen Mediatoren" (MENKIN), die als Zwischenprodukte des Zellzerfalls frei-

gesetzt werden. Als Leukotaxin, Exudin, Nekrosin und Pyrexin konnte sie MENKIN aus entzündlichen Exsudaten isolieren. Erst diese "Mediatoren" lösen durch Beeinträchtigung des temperaturregulierenden Zentrums im Hypothalamus die Fieberreaktion aus (31,45,46,63,64).

Weiterhin kommt es im Rahmen der allgemeinen "Reizantwort" zu zahlreichen uniformen und unspezifischen Reaktionen, wie sie unter dem Bild der 1. Phase ("Stress") des "Allgemeinen Adaptationssyndroms" (SELYE) oder der "Vegetativen Gesamtumschaltung" (HOFF) bekannt sind: Blutbildveränderungen mit Leukocytose, Lymphopenie und Eosinopenie, Steigerung der Gefässpermeabilität, der leukotaktischen Aktivität und der Phagozytosetätigkeit, Fibrinolyse und Aktivierung des HVL-NNR-Systems (41,45,46,86).

Als Ausdruck gesteigerter NNR-Tätigkeit finden sich nach Pyrogenzufuhr eine erhöhte Ausscheidung der Harncorticoide (79,8o) und des Uropepsinogens (46) sowie morphologische Veränderungen der NNR wie Rindenhypertrophie und Lipoidentspeicherung (46).
Es interessiert, ob dieser eindeutig durch zentrale Einwirkung ausgelöste "Reizzustand" auch die hormonsezernierende Zona glomerulosa betrifft und sie zu vermehrter A-Bildung veranlasst.

Methodik

Das von uns in den vorliegenden Untersuchungen verwandte Pyrogen ist ein hochgereinigtes Lipopolysaccharid der für den Menschen apathogenen Salmonella abortus equi, das als "Pyrexal" der Fa.Wander im Handel ist. Sechs männliche endokrin gesunde Patienten im Alter zwischen 2o und 5o Jahren erhielten eine einmalige intravenöse Gabe von 1 γ Pyrexal. Temperaturmessung erfolgte axillar vor der Injektion und hinterher halbstündlich während des ganzen Tages. Um den Kochsalzgehalt der Nahrung möglichst konstant zu halten, wurden bei kliniküblicher "salzfreier"

Kost abgewogene Mengen von 2 g Kochsalz zusätzlich verabreicht und damit die gesamte Salzzufuhr auf ein möglichst gleichmässiges niedriges Niveau eingestellt. Flüssigkeitsbeschränkung bestand nicht. Die Versuchsdauer erstreckte sich über 6 Tage, während dieser Zeit wurden keine anderen Drogen verabreicht. Die Pyrexal-Injektion erfolgte am 3. Versuchstag.
Die Bestimmung des A wurde aus der 24-Stundenmenge des Urins vorgenommen. Um bei der Vielfalt der die Sekretion beeinflussenden Faktoren möglichst eindeutige, für die Fragestellung verwertbare Ergebnisse zu erhalten, war die gleichzeitige Bestimmung der 17-OHCS sowie die des Natrium- und Kaliumgehaltes notwendig.

Zum Nachweis der täglichen A-Ausscheidung benutzten wir die von NEHER und WETTSTEIN angegebene semiquantitative Methode (74), die in vier Schritten (Hydrolyse, Extraktion, Chromatographie, Auswertung) verläuft und kurz skizziert werden soll:

Der auf pH 1,5 eingestellte 24-Stundenurin wird in Hüttentrichtern mehrfach mit Chloroform ausgerührt und zentrifugiert, der Extrakt mit n/lo Natronlauge und gleicher Menge Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach 2 facher Einengung im Stickstoffvacuum wird er dann in ein Methanol-Chloroform-Gemisch aufgenommen und zunächst nach der Methode von ZAFFARONI chromatographiert.

In diesem Chloroform-Formamid-System laufen der Extrakt sowie Cortison und Cortisol als Testsubstanzen. A wandert hier so schnell wie Cortison, aber schneller als Hydrocortison. Mit Hilfe der Testsubstanzen und einer Ultraviolettphotographie kann die Lage von A bestimmt werden. Die entsprechende Zone wird aus dem Chromatogramm ausgeschnitten, mit Methanol eluiert, im Stickstoffverfahren eingeengt und ein zweites Mal im BUSH-System chromatographiert.
Dabei werden **Extrakt** wie Testsubstanzen in steigenden

Mengen aufgetragen. A wandert im BUSH-System soweit wie Hydrocortison.
Die quantitative Auswertung schliesslich geschieht auf zweierlei Weise:

1. In wässeriger Tetrazolblaulösung färben sich die Steroide violett-blau an. Die Bestimmung des A erfolgt visuell durch Vergleich seiner Farbstärke mit denen der bekannten aufgetragenen Hydrocortisonmengen.
2. Bei Betrachtung im UV-Licht geben die Steroide eine gelbe Fluoreszenz. Die A-Menge ist erkennbar an der Stärke seiner Fluoreszenz im Vergleich zu der der bekannten Hydrocortisonmengen.

Die Harncorticoide wurden als C-17,21-dihydroxy-2o-keto-Steroide nach der Methode von GLENN und NELSON (3o) bestimmt, die in wesentlichen Zügen folgendermassen verläuft:

3o ccm des auf pH 4,5 eingestellten 24-Stundenurins werden mit einer bestimmten Menge Penicillin und β-Glukuronidase versetzt und 24 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschliessend wird mit Chloroform ausgeschüttelt; die vereinigten Extrakte werden zentrifugiert, mit Natronlauge und Schwefelsäure geschüttelt, filtriert und im Vacuumwasserbad eingedampft.
Der mit Petrolaether aufgenommene Rückstand wird nun mit Salzsäure-Alkohol gespült und geschüttelt, das Salzsäure-Alkohol-Gemisch mit Salzsäure und Chloroform versetzt und erneut geschüttelt. Nach Auswaschen der vereinigten Chloroform-Extrakte mit Natronlauge und Schwefelsäure werden sie über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vacuumwasserbad evaporiert.
Der Rückstand wird in aldehydfreiem Methanol gelöst und im Verhältnis 1:4 mit Phenylhydrazinreagenz oder Schwefelsäure (Hauptwerte) versetzt. Zusammen mit zwei Leerwerten wird das Gemisch im Wasserbad erhitzt, abgekühlt und dann die Extinktion der Hauptwerte gegen die Leerwerte spektophometrisch gemessen. Man misst die Extinktion

bei den Wellenlängen 370 mμ, 410 mμ und 450 mμ und erhält den Absorptionsfaktor nach der Formel

$$E = E_{410\ m\mu} - \frac{E_{370\ m\mu} + E_{450\ m\mu}}{2}$$

Aus einer Eichkurve entnimmt man die zu diesem Faktor gehörige Steroidmenge in γ/ml; nach Umrechnen entsprechend der Formel

$$\frac{\gamma \times 5 \times \text{24-Stundenmenge}}{\text{angewandte Urinmenge}}$$

erhält man die in 24 Stunden ausgeschiedene Menge in mg.

Die Bestimmung des Natrium- und Kaliumgehaltes erfolgte flammenphotometrisch mit dem Beckmann-Photometer.

Krankengut

Fall 1) W.G., 44 Jahre alt, kam mit heftigen Ischialgien zur stationären Aufnahme. Nach Abklingen der Beschwerden erfolgte nach einer 2 tägigen Vorperiode eine einmalige Injektion von 1 γ Pyrexal intravenös. Die Körpertemperatur betrug vor der Injektion 36,7°, stieg nach 1 1/2 Stunden kontinuierlich auf 39,2° an und erreichte nach 7 weiteren Stunden wieder die Normgrenze. Während der Temperaturerhöhung klagte der Pat. über Frösteln, Gliederschmerzen und allgemeines Unwohlsein, das jedoch nach wenigen Stunden nachliess.
A war während der Vorperiode im Urin nicht nachweisbar. Am Pyrexaltag lag die Ausscheidung mit 8 γ/24 Std. an der oberen Normgrenze, sie sank in den nächsten beiden Tagen jedoch wieder ab.
Die 17-OHCS zeigten demgegenüber am Tag der Injektion einen deutlichen Anstieg.

Die Diurese war leicht vermindert; die Kaliumausscheidung zeigte sich gegenüber den Vorwerten am Pyrexaltag erhöht, die des Natrium herabgesetzt.
Der Na/K Quotient war erniedrigt am Tag der Injektion.

Fall 2) R.H.,34 Jahre alt, stationär aufgenommen wegen einer Pleuritis exsudativa. Nach Normalisierung von Körpertemperatur, Blutbild und Lungenbefund erhielt der Pat. nach einer 2-tägigen Vorperiode eine einmalige Gabe von 1γ Pyrexal intravenös. Vor der Injektion wurden 36,o° Temperatur gemessen; nach 3 1/2 Stunden hatte das Fieber mit 39,1° sein Maximum erreicht, fiel dann langsam ab, um erst nach weiteren lo Stunden die Normgrenze wieder zu erreichen. Nebenerscheinungen bestanden in allgemeiner Mattigkeit, Abgeschlagenheit und Rückenschmerzen.
Die A-Ausscheidung lag in den Tagen vor der Pyrexalgabe mit 4γ und 8γ im oberen Normbereich, stieg jedoch am Tag der Injektion mit 69γ auf fast das neunfache an und lag noch an den beiden folgenden Tagen eindeutig über dem Vorwertniveau.
Die 17-OHCS waren ebenfalls erhöht am Tag der Injektion, fielen aber schon am nächsten Tag wieder ab.
Die Diurese war leicht vermindert. Die Natrium-Ausscheidung verhielt sich uncharakteristisch, die des Kalium stieg deutlich an.
Der Na/K Quotient war gegenüber den Vor- und Nachwerten am Tag der Injektion erniedrigt.

Fall 3) E.H.,5o Jahre alt, die Einweisung erfolgte wegen Angina pectoris. Nachdem der Pat. beschwerdefrei war, erhielt er nach einer 2-tägigen Vorperiode

eine einmalige intravenöse Gabe von 1γ Pyrexal. Vor der Injektion betrug die Körpertemperatur 36,7°; nach 2 1/2 Stunden erreichte sie mit 38,2° ihren Höchstwert und nach 3 weiteren Stunden war der Pat. wieder afebril. Als Nebenerscheinungen traten vorübergehend tonisch-klonische Krämpfe der Extremitäten auf. Nach Temperaturrückgang bestand wieder völliges Wohlbefinden.

Die A-Ausscheidung, in der Vorperiode mit 2γ und 8γ im Normbereich, stieg am Pyrexaltag aufs doppelte, am folgenden Tag sogar aufs vierfache des Normwertes. Erst am 2. und 3. Tag kehrten die Werte unter das Ausgangsniveau zurück.

Die 17-OHCS zeigten gegenüber der Vorperiode nur einen geringen Anstieg am Tag der Injektion und blieben dabei noch unterhalb der Normgrenze.

Die Diurese verhielt sich unauffällig. Die Natrium-Ausscheidung fiel deutlich ab, die des Kalium war uncharakteristisch.

Der Na/K Quotient zeigte sich am Pyrexaltag herabgesetzt.

Fall 4) W.W., 5o Jahre alt, wegen asthmoider Emphysembronchitis stationär aufgenommen. Nach klinischer Besserung seines Zustandes erfolgte nach 2-tägiger Vorperiode eine einmalige intravenöse Injektion von 1γ Pyrexal.

36,2° betrug die Körpertemperatur vor der Injektion, nach 4 Stunden wurde mit 38,o° der Höchstwert gemessen. Nach weiteren 4 Stunden war der Pat. afebril. Ausser Frösteln und allgemeiner Mattigkeit wurden keine Nebenerscheinungen beobachtet.

Die A-Ausscheidung, während der Vorperiode im Normbereich, stieg am Tag der Injektion aufs siebenfache des Vorwertes an, um gleich an den

folgenden Tagen auf ganz niedrige Werte abzusinken.
Die 17-OHCS zeigten sich am Pyrexaltag deutlich erhöht und lagen auch am folgenden Tag noch oberhalb der Normgrenze.
Die Diureses war gegenüber den Vorwerten geringgradig vermindert. Die Natrium-Ausscheidung zeigte sich am Pyrexaltag mässig-, am darauf folgenden Tag deutlich vermindert; die Kalium-Ausscheidung bot am gleichen Tag der Injektion einen leicht erhöhten Wert.
Der Na/K Quotient war deutlich erniedrigt.

Fall 5) H.R., 23 Jahre alt, wegen akuter Hepatitis epid. stationär aufgenommen. In der 1o. Behandlungswoche wurde nach 2-tägiger Vorperiode eine einmalige Injektion von 1γ Pyrexal intravenös verabreicht.
Zum gleichen Zeitpunkt betrug die Körpertemperatur 36,7°. Nach 3 Stunden hatte sie mit 38,6° ihr Maximum erreicht, um nach weiteren 8 Stunden zum Normbereich zurückzukehren. Als Nebenerscheinungen traten während der Dauer des Fieberanstiegs Rücken- und Gliederschmerzen auf.
Die A-Ausscheidung zeigte am Pyrexaltag einen geringen Anstieg über die Normgrenze und fiel in den folgenden Tagen zum Vorwertniveau ab.
Die 17-OHCS waren erhöht am Tag der Injektion, sanken in den beiden folgenden Tagen ab, um am 3. Tag nochmalsden gleichen erhöhten Wert zu erreichen.
Die Diurese wies am Tag der Injektion und dem darauf folgenden einen leichten Anstieg auf.
Die Natrium-Ausscheidung verhielt sich am Pyrexaltag unauffällig, verringerte sich aber an den beiden darauf folgenden Tagen. Die Kalium-Ausscheidung war uncharakteristisch.
Der Na/K Quotient zeigte sich erniedrigt.

Fall 6) W.M., 26 Jahre alt, wegen akuter Hepatitis epid. aufgenommen. Nach Normalisierung der Serumlabilitätsproben und klinischer Gesundung erfolgte nach 2-tägiger Vorperiode eine einmalige intravenöse Injektion von 1γ Pyrexal.
Die Körpertemperatur betrug vor der Injektion 36,6°, stieg nach 4 Stunden auf 38,o° an und erreichte nach weiteren 2 1/2 Stunden wieder die Normgrenze. Über Nebenerscheinungen wurde nicht geklagt.
Die A-Ausscheidung war gering während der Vorperiode; sie stieg jedoch am Pyrexaltag deutlich an und erreichte am 1. Tag danach sogar mehr als das fünffache des Normwertes. Selbst am 2. Tag nach der Pyrexalgabe betrug sie noch das vierfache der Norm.Am 3. Tag war kein A im Urin nachweisbar.
Die Diurese verhielt sich unauffällig.
Die 17-OHCS, Natrium und Kalium wurden nicht bestimmt.

Ergebnisse

Die einmalige Gabe der therapeutischen Dosis von 1γ Pyrexal löste in allen sechs Fällen eine Temperaturerhöhung von mehr als 38° aus. Das Maximum war im Durchschnitt 3 Stunden nach der Injektion erreicht; danach fielen die Werte kontinuierlich ab, um spätestens nach lo Stunden zur Normgrenze zurückzukehren.
Excessive Schweissausbrüche oder auffällige Schwankungen der Diurese wurden nicht beobachtet. Änderungen dès Körpergewichtes traten nicht ein.

Wie aus den angeführten Einzelwerten sowie aus der Tabelle und den Abbildungen 1 und 2 hervorgeht, zeigte die A-Ausscheidung am Tag der Pyrexal-Injektion bei

allen Probanden einen deutlichen Anstieg gegenüber der Vorperiode. Dabei lag der niedrigste Wert an der Normgrenze, während der höchste sie um fast das neunfache überragte. Der durchschnittliche Anstieg betrug das dreifache des Grenzwertes. Noch am 1. bzw. am 2.Tag nach der Injektion war in 3 bzw. in 2 Fällen die A-Ausscheidung erhöht und hatte erst am 3. Tag bei allen Probanden ihr Ausgangsniveau erreicht.

Die Ausscheidung der 17-OHCS stieg am Pyrexaltag ebenso prompt wie die des A, jedoch in geringerem Ausmass (Abb.2) und hatte - mit einer Ausnahme (Fall 4) - bereits am nächsten Tag ihr Vorwertniveau wieder erreicht.
Auffallend war in zwei Fällen (Fall 2 und 5) ein erneuter Anstieg am 3. Tag nach der Injektion.

Die Ausscheidung der Elektrolyte zeigten nur leichte und wenig charakteristische Veränderungen (Abb.3), bei denen sich jedoch die Werte am Tag der Injektion von denen der Vor- und Nachperiode sichtbar unterschieden.
So war die Natrium-Ausscheidung am Tag der Pyrexalgabe und dem darauf folgenden Tag vermindert, die des Kaliums am Tag der Injektion erhöht.
Aufschlussreicher war das Verhalten des Na/K Quotienten, der - mit einer Ausnahme (Fall 5) - am Pyrexaltag eine deutliche Verminderung gegenüber den Vorwerten erkennen liess,aber bereits am folgenden Tag zum Ausgangsniveau zurückkehrte. In einem Falle (Fall 3) blieb nach einer ausgeprägten Erniedrigung am Tag der Injektion der Na/K-Quotient auch an den folgenden Versuchstagen unterhalb des Vorwertniveaus.

Besprechung der Ergebnisse

Ziel der vorliegenden Arbeit war, im klinischen Modellversuch an gesunden Versuchspersonen das Verhalten der A-Ausscheidung nach Applikation einer zwischenhirnwirksamen Substanz ("Pyrexal-Stress") zu untersuchen.

Analog zur diencephal gesteuerten Rhythmizität der vegetativen Funktionen konnte MULLER auch für das A einen Tag-Nacht-Rhythmus beim Menschen nachweisen (71,94). Psychische Überbeanspruchung führte, wie an Studenten während oder unmittelbar nach einem Examen gezeigt werden konnte, zu einer erhöhten A-Ausscheidung, die in besonderem Masse bei den Probanden auftrat, die die Prüfung als aussergewöhnliche Belastung empfanden (95,96). Bei Patienten mit akuten Angstneurosen wurde ebenfalls ein Anstieg der A-Ausscheidung gefunden, bei chronisch Schizophrenen war sie dagegen normal (48).

Ausser bei psychischen "Stress"-Situationen erhöhten auch akut einsetzende körperliche Belastungen die A-Sekretion. Ein solcher "transitorischer Hyperaldosteronismus" wurde u.a. nach chirurgischen Eingriffen (55,56), beim Coma diabeticum und nach Herzinfarkten (99,100) beschrieben. Postoperativ beobachtete LLAURADO neben einer Hyperkaliaemie einen A-Anstieg, der jedoch erst 24 Stunden nach dem Eingriff auftrat und mit Natrium-Retention einherging. Dabei korrelierte die Hyperkaliaemie mit dem A-Anstieg nicht (der Kalium-Anstieg hatte schon 8 Stunden, der des A erst 24 Stunden post operationem seinen Höchstwert erreicht). Aus der fehlenden Korrelation zwischen A und Kalium wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass die erhöhte A-Ausscheidung durch zentrale Stimulierung erfolgt sein könne.

Es erscheint in diesem Zusammenhang erwähnenswert, dass es unter "Stress"-Bedingungen auch im Mineralhaushalt zu typischen, unspezifischen und von der Stärke der

einwirkenden Schädigung unabhängigen Verschiebungen im "Milieu interieur" kommt. So wurden übereinstimmend bei verschiedenen Arten der Reizeinwirkung (Traumen, künstlichem Fieber, chirurgischen Eingriffen, toxischen und infektiösen Erkrankungen) eine Reihe gleicher Veränderungen beschrieben. Infolge einer gesteigerten Freisetzung von Kalium-Ionen aus geschädigten Zellen tritt eine bereits erwähnte Hyperkaliaemie und Hyperkaliurie ein (16,77,86, 91). Die häufig beobachtete Hypochloraemie und Hypochlorurie (16,62,77) entsteht durch Austritt von Natrium und Chloriden aus dem Plasma in das Interstitium. Intravasal kommt es durch vermehrten Plasmaabstrom in den interzellulären Raum oder das geschädigte Gebiet zu einer Haemokonzentration, nachweisbar am Anstieg des Haematokrit und der Erythrocytenzahl (16,77,91); nach den Untersuchungen MOORE's findet sich häufiger eine osmotische Hypotonie als Folge vermehrten Einstroms von endogenem natriumfreien Wasser aus den geschädigten Zellen (65).

Diese nur grob orientierenden Hinweise sollen im Zusammenhang mit den eingangs geschilderten peripheren, die A-Sekretion steuernden Mechanismen auch für die "Stress"-bedingten Transmineralisationen und extracellulären Volumenänderungen die Möglichkeit einer direkten und primären Beeinflussung der Hormon-Produktion andeuten. Diese periphere A-Regulation ist hypophysenunabhängig; niemals konnte durch Natriummangel, Volumenänderung oder Unterbindung der V.cava inf. eine Beeinträchtigung der Glucocorticoid-Bildung hervorgerufen werden. Darüber hinaus werden A-Änderungen infolge Elektrolytverschiebungen erst nach einer Latenzzeit von 24 Stunden deutlich (15,94).

Um eine weitgehende Aussagefähigkeit der angewandten Methodik zu erzielen, wurde in der eigenen Versuchsanordnung bewusst auf eine zusätzliche periphere Stimulierung durch Kochsalzbeschränkung verzichtet und bei glei-

cher Kost gleiche Salzmengen zugeführt.

Unter diesen Voraussetzungen lässt der simultan und prompt einsetzende Anstieg der A- und 17-OHCS-Ausscheidung am Tag der Reizeinwirkung auf eine zentralbedingte Stimulierung schliessen.
Die wenig charakteristischen Elektrolytveränderungen und die fehlende Korrelation mit dem A am 2. und 3. Tag nach der Pyrexalgabe lassen keine eindeutige Beziehung zur erhöhten A-Sekretion erkennen.

Es bleibt jedoch fraglich, ob der erfolgte Sekretionsanstieg des A über eine vermehrte Adrenoglomerulotropin-Bildung im Diencephalon oder durch eine vermehrte ACTH-Ausschüttung zustande kommt. Im δ_1-Corticotropin fand FARRELL neben der Cortisol-stimulierenden Wirkung einen starken Effekt auf die A-Sekretion (23), sodass möglicherweise dieser Fraktion eine besondere Bedeutung für die Freisetzung des Mineralocorticoids zukommt.

Zusammenfassung

Nach einem einleitenden Überblick über die heutigen Kenntnisse der Aldosteron-Regulation werden experimentelle Ergebnisse von sechs gesunden Versuchspersonen dargestellt, bei denen der Einfluss einer pyrogen-bedingten "Stress"-Situation auf die Ausscheidung des Aldosterons, der 17-Hydroxycorticosteroide und auf den Natrium- und Kaliumgehalt des Urins untersucht wurde.

Durch eine einmalige intravenöse Injektion von 1 γ Pyrexal gelang es, bei allen sechs Probanden einen deutlichen Anstieg der Aldosteron-Ausscheidung am Pyrexaltag zu erzielen, der in fünf Fällen die Normgrenze weit überschritt und in zwei Fällen noch zwei Tage nach der Injektion nachweisbar war.

Gleichzeitig stieg am Tag der Pyrexalgabe die Ausscheidung der 17-Hydroxycorticosteroide.

Die Ausscheidung der Elektrolyte bot ausser einem geringen Anstieg des Kalium- und einer leichten Verminderung des Natriumgehaltes ein wenig charakteristisches Verhalten; jedoch zeigte der Na/K Quotient am Tag der Injektion eine deutliche Erniedrigung im Vergleich zu den Werten der Vor- und Nachperiode.

Aus dem gleichzeitigen Anstieg der Aldosteron- und 17-Hydroxycorticosteroid-Ausscheidung am Tag der Pyrexal-Injektion und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass elektrolytbedingte Änderungen der Aldosteron-Produktion erst nach einer Latenzzeit von 24 Stunden sichtbar werden, wird der Schluss gezogen, dass es sich bei den geschilderten Untersuchungen um eine zentralbedingte Stimulierung des Mineralocorticoids handelt.

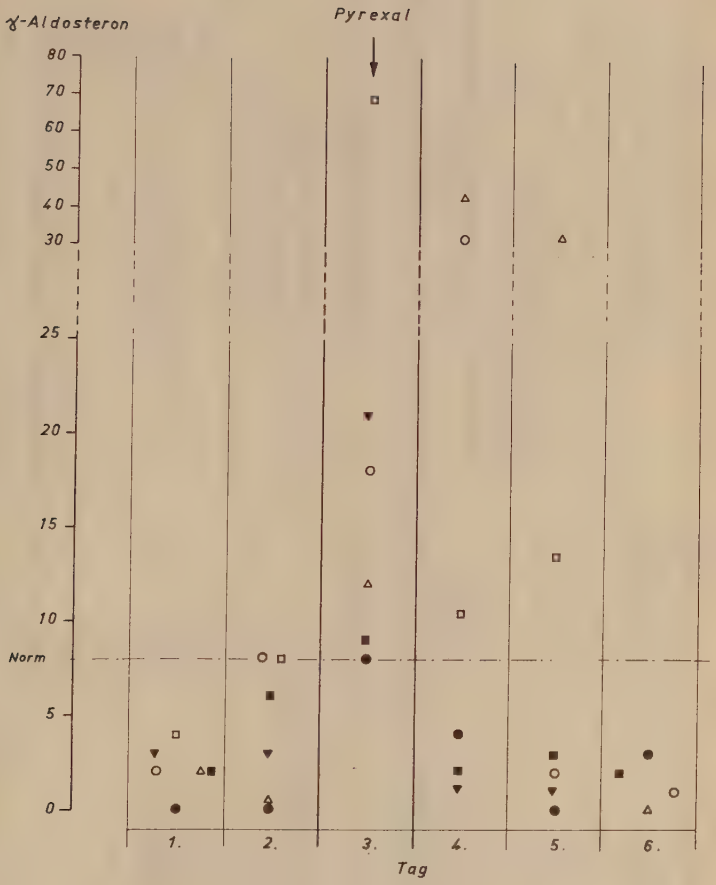

γ-Aldosteron
Pyrexal
80
70
60
50
40
30
25
20
15
10
Norm
5
0
1.
2.
3.
4.
5.
6.
Tag

Abb. 1

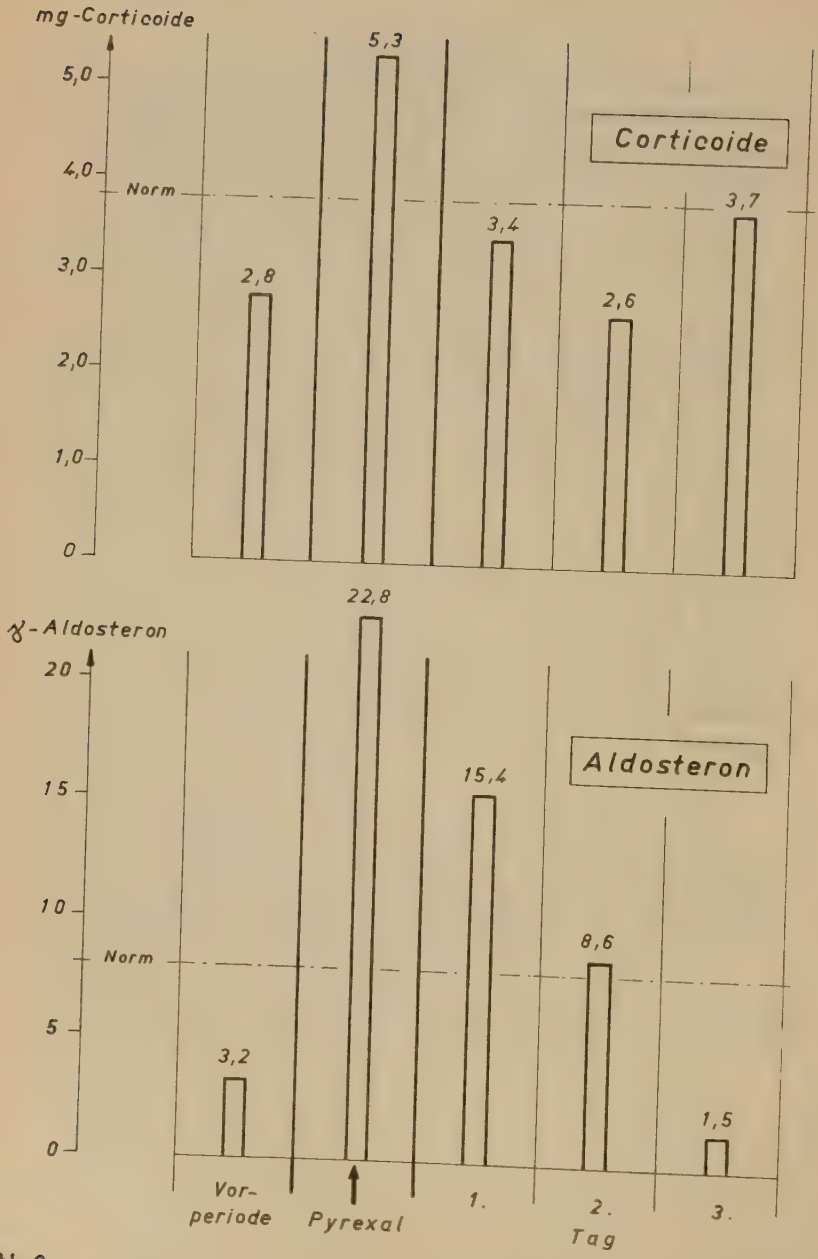

mg-Corticoide
5,0
4,0
3,0
2,0
1,0
0
Norm
Corticoide
2,8
5,3
3,4
2,6
3,7
γ-Aldosteron
20
15
10
5
0
Norm
Aldosteron
3,2
22,8
15,4
8,6
1,5
Vor-
periode
Pyrexal
1.
2.
Tag
3.

Abb. 2

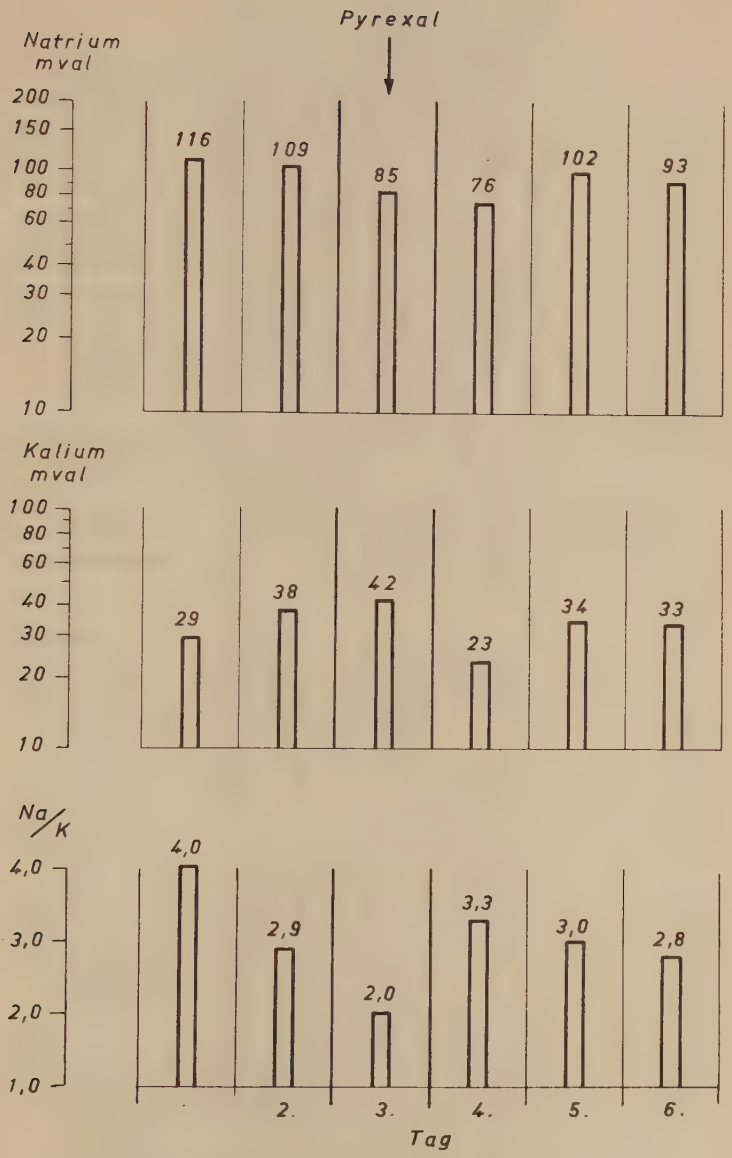

Pyrexal
Natrium
mval
200
150
100
80
60
40
30
20
10
116
109
85
76
102
93
Kalium
mval
100
80
60
40
30
20
10
29
38
42
23
34
33
Na/K
4,0
3,0
2,0
1,0
4,0
2,9
2,0
3,3
3,0
2,8
2.
3.
4.
5.
6.
Tag

Abb. 3

Nr	Name	Zchn. symbol	1. Vorwert						2. Vorwert						Pyrexal						1 Tag nach Pyrexal						2. Tag nach Pyrexal						3. Tag nach Pyrexal					
			Urinmenge ml	Aldosteron γ	Na mval	K mval	Na/K	17-Oxyst.	Urinmenge ml	Aldosteron γ	Na mval	K mval	Na/K	17-Oxyst	Urinmenge ml	Aldosteron γ	Na mval	K mval	Na/K	17-Oxyst	Urinmenge ml	Aldosteron γ	Na mval	K mval	Na/K	17-Oxyst	Urinmenge ml	Aldosteron γ	Na mval	K mval	Na/K	17-Oxyst	Urinmenge ml	Aldosteron γ	Na mval	K mval	Na/K	17-Oxyst.
1	K G	●	950	0,0	226	49	4,62	0,9	1040	0,0	78	31	2,5	1,03	820	8,0	61	51	1,20	4,4	1060	4,0	85	27	3,2	1,6	2040	0,0	100	31	3,2	2,0	1090	3,0	74	33	2,24	2,1
2	R. H	□	1740	4,0	30	7,8	3,84	4,0	1540	8,0	65	24	2,7	4,2	1280	69,0	78	40	1,95	11,9	1180	10,5	56,5	13,8	4,1	3,7	2040	13,5	100	23	4,35	4,2	1720	–	109	28	3,53	5,1
3	E H	○	700	2,0	98	29	3,38	2,8	620	8,0	137	46	3,0	2,5	680	18,0	56,5	32	1,8	3,2	800	32,0	96	33	2,9	2,6	840	2,0	91	43	2,1	2,8	560	1,0	96	38	2,5	2,6
4	W.W.	▼	1480	3,0	117	30,5	3,83	2,4	1680	3,0	135	31	4,3	4,3	1160	21,0	113	51	2,2	6,1	1300	1,0	82	24	3,6	5,35	1000	1,0	168	49	3,4	3,3	970	–	–	–	–	3,8
5	H R.	■	920	2,0	109	28	3,9	2,2	860	6,0	130	57,5	2,26	3,0	1060	9,0	117	37	3,18	4,8	1200	2,0	61	17	3,6	3,7	920	3,0	52	23	2,3	0,9	1240	2,0	–	–	–	4,8
6	W.M	△	1440	2,0	–	–	–	–	1080	0,5	–	–	–	–	1100	12,0	–	–	–	–	1200	43,0	–	–	–	–	1240	32,0	–	–	–	–	1400	0,0	–	–	–	–
Mittelwerte			1210	2,17	116	28,9	4,01	2,5	1140	4,17	109	37,9	2,88	3,0	1020	22,8	85,1	42,2	2,02	5,3	1120	8,6	76,2	23,0	3,31	3,4	1350	8,6	102,2	33,6	3,02	2,6	1170	1,5	93	33	2,82	3,7

Literaturverzeichnis

1. Anderson, C.H., McCally, M., Farrell, G.
   Endocrinology 64, 202, 1959
2. Ayres, P.J., Barlow, J., Garrod, O., Kellie, A.E.
   Tait, J.F., Walker, G.
   Aldosterone Lond. 1958
3. Bartter, F.C.
   Metabolism 5, 369, 1956
4. Bartter, F.C., Liddle, G.W., Duncan, L.E.Jr.,
   Barber, J.K., Delea, C.
   J.Clin.Invest. 35, 1306, 1956
5. Bartter, F.C., Biglieri, E.G., Pronove, P., Delea, C.
   Aldosterone Lond. 1958
6. Bartter, F.C., Mills, I.H., Biglieri, E.G., Delea, C.
   Rec.Prog.Horm.Res. 15, 311, 1959
7. Bartter, F.C., Gann, D.S.
   Circ. 21, 1016, 1960
8. Crabbé, J., Reddy, W.J., Ross, E.J., Thorn, G.W.
   J.Clin.Endocr. 19, 1185, 1959
9. D'Arcy, P.B., Howard, E.M.
   Proc.Soc.Endocr. in J.Endocr. 16, VI, 1958
10. Davis, J.O., Bahn, R.C., Goodkind, M.J.,
    Ball, W.C., Caspar, A.
    Am.J.Physiol. 191, 329, 1957
11. Davis, J.O., Kliman, B., Yankopoulos, N.A., Peterson, R.E.,
    Caspar, A.
    J.Clin.Invest. 37, 1783, 1958
12. Davis, J.O., Bahn, R.C., Yankopoulos, R.C., Kliman, B.,
    Peterson, R., Caspar, A.
    Am.J.Physiol. 197, 380, 1959
13. Deane, H.W., Greep, R.O.
    Am.J.Anat. 79, 117, 1946

14. Deming,Q.B.,Luetscher,J.A.Jr.
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 73,171,1950

15. Denton,D.A.J.,Goding,J.R.,Wright,R.D.
Brit.med.J. 1959 II,522

16. Dieckhoff,J.
Dtsch.med.Wschr. 65,1418,1939

17. Duncan,L.E.,Bartter,F.C.,Liddle,G.L.
Circ. 12,697,1955

18. Eisenstein,H.B.,Hartroft,P.M.
Endocrinology 60,634,1957

19. Falbriard,A.,Muller,A.F.,Neher,R.,Mach,R.S.
Schweiz.med.Wschr. 85,1218,1955

20. Farrell,G.L.,Richards,J.B.
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 83,628,1953

21. Farrell,G.L.,Rauschkolb,E.W.,Royce,P.L.
Am.J.Physiol. 182,269,1955

22. Farrell,G.L.,Rauschkolb,E.W.,Koletsky,S.
J.Clin.Endocr. 15,852,1955

23. Farrell,G.L.,Fleming,R.B.,Rauschkolb,E.W.,
Yatsu,F.M.,McCally,M.,Anderson,C.H.
Endocrinology 62,506,1958

24. Farrell,G.
Rec.Progr.Horm.Res. 15,275,1959

25. Farrell,G.
Endocrinology 65,29,1959

26. Farrell,G.
Endocrinology 65,239,1959

27. Farrell,G.L.
Circ. 21,1009,1960

28. Flanagan,J.B.,Davis,A.K.,Overman,R.R.
Am.J.Physiol. 160,89,1950

29. Gann,D.S.,Bartter,F.C.
Am.J.Physiol. 199,193,196o

3o. Glenn,E.M.,Nelson,B.S. und D.H.
J.Clin.Endocr. 13,911,1953

31. Göing,H.,Micke,H.
Ztschr.f.ges.exptl.Med. 133,386,196o

32. Giroud,C.J.P.,Saffran,M.,Schally,A.V.,
Stachenko,J.,Venning,E.H.
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 92,855,1956

33. Giroud,C.J.P.,Stachenko,J.,Piletta,P.
Aldosterone Lond. 1958

34. Greep,R.O.,Deane,H.W.
Ann.N.Y.Acad.Sc. 5o,596,1947

35. Greep,R.O.,Deane,H.W.
Endocrinology 6o,417,1947

36. Gross,F.
Klin.Wschr. 34,929,1956

37. Gross,F.
Schweiz.med.Wschr. 89,1,1959

38. Gross,F.
Dtsch.med.Wschr. 42,1989,1961

39. Grundy,H.M.,Simpson,S.A.,Tait,J.F.,Woodford,M.
Acta endocr. 11,199,1956

4o. Hartroft,P.M.,Eisenstein,A.B.
Endocrinology 6o,641,1957

41. Hoff,F.
"Unspezifische Therapie und natürliche Abwehrvorgänge"
Springer-Verlag 193o

42. Hökfelt,B.,Skanse,B.
Acta endocr. 33,511,196o

43. Johnson,B.B.,Lieberman,A.H.,Mulrow,P.J.
J.Clin.Invest. 36,757,1957

44. Jones, I.C.
Endocrinology 45,514,1949

45. Keiderling, W., Westphal, O.
Verh.dtsch.Ges.f.inn.Med. 57,66,1951

46. Keiderling, W., Wöhler, F., Westphal, O.
Arch.exper.Path.u.Pharmak. 217,293,1953

47. Koczorek, K.R.
Jahrb.f.ärztl.Forschg.Regensburg VIII,442,1961

48. Lamson, E.T., Elmadjim, F., Hope, J.M., Pincus, G.,
Jorjoriam, D.
J.Clin.Endocr. 16,954,1956

49. Laragh, J.H., Stoerk, H.C., Rahway, N.J.
J.Clin.Invest. 34,913,1955

5o. Laragh, J.H., Stoerk, H.C.
J.Clin.Invest. 36,383,1957

51. Lever, J.D.
Endocrinology 58,163,1956

52. Liddle, G.W., Cornfield, J., Caspar, A.G., Bartter, F.C.
J.Clin.Endocr. 15,852,1955

53. Liddle, W., Bartter, F.C., Duncan, L.E.Jr.,
Barber, J.K., Delea, C.
J.Clin.Invest. 6,949,1955

54. Liddle, G.W., Duncan, L.W., Bartter, F.C.
Am.J.Med. 21,38o,1956

55. Llaurado, J.G.
Lancet 1955 I,1295

56. Llaurado, J.G., Woodruff, M.F.A.
Surgery (St.Louis) 43,787,1958

57. Luetscher, J.A.Jr., Johnson, B.B., Dowdy, A.,
Harvey, J., Lew, W., Poo, L.J.
J.Clin.Invest. 33,1441,1954

58. Luetscher,J.A.Jr.,Axelrad,Jr. und B.J.
J.Clin.Endocr. 14,1o86,1954

59. Luetscher,J.A.Jr.,Axelrad,B.J.
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 97,65o,1954

6o. Luetscher,J.A.Jr.
Rec.Progr.Horm.Res. 12,175,1956

61. Malvin,R.L.,Wilde,W.S.
Circ. 21,9o2,196o

62. Mellinghoff,K.,Hardebeck,K.,Schmidt,O.,Dobrinoff,M.
Arch.klin.Med. 193,7o,1948

63. Menkin,V.
Int.Arch.Allergy 4,131,1953

64. Menkin,V.
J.Lab.Clin.Med. 46,423,1955

65. Moore,F.D.
Schweiz.med.Wschr. 88,1o92,1958

66. Muller,A.F.,Riondel,A.M.,Mach,R.S.
Lancet 1956 I,831

67. Muller,A.F.,Riondel,A.M.,Manning,E.L.
Lancet 1956 II,1o21

68. Muller,A.F.,Riondel,A.M.,Manning,E.L.,Mach,R.S.
Schweiz.med.Wschr. 86,1335,1956

69. Muller,A.F.,Riondel,A.M.,Manning,E.L.
Helv.med.acta 23,572,1956

7o. Muller,A.F.,Riondel,A.M.,Manning,E.L.
Helv.med.acta 23,61o,1956

71. Muller,A.F.,Manning,E.L.,Riondel,A.M.
Aldosterone Lond. 1958

72. Muller,A.F.,Manning,E.L.,Riondel,A.M.
J.Clin.Invest. 37,918,1958

73. Muller,A.F.
Schweiz.med.Wschr. 89,1o93,1959

74. Neher,R.,Wettstein,A.
J.Clin.Invest. 35,8oo,1956

75. Newman,A.E.,Redgate,E.S.,Farrell,G.L.
Endocrinology 63,723,1958

76. Newman,A.E.,Redgate,E.S.,Yatsu,F.M.,Farrell,G.L.
Fed.proc. 17,117,1958

77. Nitschke,A.,Krätschell,B.
Klin.Wschr. 17,374,1938

78. Pitts,R.F.
Josia Macy Found. Adrenal Cortex Transactions
3rd Conference 1951

79. Pfeffer,K.H.,Staudinger,H.
Klin.Wschr. 29,325,1951

8o. Pfeffer,K.H.,Staudinger,H.
Klin.Wschr. 3o,257,1952

81. Rauschkolb,E.W.,Farrell,G.L.,Koletsky,S.
Am.J.Physiol. 184,55,1956

82. Rosenfeld,G.,Rosemberg,E.,Ungar,F.,Dorfman,R.I.
Endocrinology 58,255,1956

83. Ross,R.J.,Reddy,W.J.,Rivera,A.,Thorn,G.W.
J.Clin.Endocr. 19,289,1959

84. Sayers,G.
Physiol.Rev. 3o,241,195o

85. Schoolman,H.M.,Dubin,A.,Hoffman,W.S.
AMA Arch.Int.Med. 95,15,1955

86. Selye,H.
"Der Stress" Acta INC. Medical Publishers
Montreal 195o

87. Simpson,S.A.,Tait,J.F.,Wettstein,A.,Neher,R.,
Euw,J.von,Schindler,O.,Reichstein,T.
Experientia Basel 1o,132,1954

88. Singer, B., Stack-Dunne, M.P.
Nature, Lond. 174, 790, 1954

89. Singer, B., Stack-Dunne, M.P.
J. Endocr. 12, 130, 1955

90. Smith, H.W.
Am. J. Med. 23, 623, 1957

91. Stenger, K.
Ztschr. f. Kinderhkd. 61, 31, 1939

92. Stevenson, J.A.F., Welt, L.G., Orloff, J.
Am. J. Physiol. 161, 35, 1950

93. Swann, H.G.
Physiol. Rev. 20, 493, 1940

94. Thorn, G.W., Ross, E.J., Crabbe, J., van t'Hoff, W.
Brit. med. J. 5051, 955, 1957

95. Venning, E.H., Dyrenfurth, I., Beck, J.C.
J. Clin. Endocr. 16, 1641, 1956

96. Venning, E.H., Dyrenfurth, I., Beck, J.C.
J. Clin. Endocr. 17, 2005, 1957

97. Wise, B.L.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 91, 557, 1956

98. Wolff, H.P., Koczorek, K.R., Buchborn, E., Köhler, M.
Klin. Wschr. 34, 1105, 1956

99. Wolff, H.P., Koczorek, K.R., Buchborn, E.
Schweiz. med. Wschr. 87, 163, 1957

100. Wolff, H.P., Koczorek, K.R.
Dtsch. med. Wschr. 83, 250, 1958

101. Wurtman, R.J., Altschule, M.D., Greep, R.O.
Falk, J.L., Grave, G.
Am. J. Physiol. 199, 1109, 1960

Lebenslauf.

Am 7.7.1933 wurde ich als Tochter des prakt. Arztes Dr.med.Eckart Dugge und seiner Ehefrau Marie-Eleonore Dugge, geb. Theobald geboren. Meine Geburtsstadt ist Wittenburg in Mecklenburg. Dort besuchte ich die Grundschule, anschliessend die Goethe-Oberschule in Schwerin, wo ich im Juni 1953 die Reifeprüfung ablegte.

Bis zum Beginn meines Medizinstudiums arbeitete ich ein Jahr lang im wissenschaftlichen Labor des Diabetes-Forschungsinstitutes in Karlsburg bei Greifswald.

Nach vier vorklinischen Semestern in Greifswald und Leipzig bestand ich 1955 die ärztliche Vorprüfung. Klinische Vorlesungen hörte ich in Leipzig, Bern und Berlin und beendete mein Studium nach 11 Semestern mit dem medizinischen Staatsexamen an der Freien Universität Berlin.
Als Medizinalassistentin arbeite ich zur Zeit an der Universitäts-Kinderklinik in Hamburg-Eppendorf.

Während einer Famulatur an der I. Inneren Abteilung des Auguste-Viktoria-Krankenhauses in Berlin im März 1959 stellte mir dessen ärztlicher Direktor, Herr Prof.Dr.med. K.H. Pfeffer, das Thema für die vorliegende Dissertation. Während meiner Medizinalassistentenzeit schloss ich die Niederschrift dieser Arbeit ab, die ich jetzt bei der Medizinischen Fakultät der Freien Universität einreiche.